抗CD20单抗在儿童难治性肾病综合征中的临床应用进展Δ

向金波[1*],沈官国[2#],李　政[1],胡小燕[1],曹婷婷[1],徐自然[1],丁　婷[1],李静波[1](1.三峡大学附属仁和医院儿科,湖北 宜昌　443001;2.宜昌市夷陵医院儿科,湖北 宜昌　443001)

中图分类号　R967;R979.5;R726.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)16-2078-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.22

摘　要　抗CD20单抗在儿童难治性肾病综合征(RNS)的治疗中具有有效性。第一代利妥昔单抗的临床应用最为广泛,其对RNS患儿的疗效确切,获得了指南推荐,尤其对微小病变性肾病的缓解率较高,可显著减少激素和免疫抑制剂的累积使用量;第二代奥法妥木单抗在利妥昔单抗不耐受或耐药患者中有替代治疗潜力;第三代奥妥珠单抗则在利妥昔单抗耐药、移植后复发等复杂病例中显现出较好的疗效。但关于利妥昔单抗的治疗剂量优化,以及奥法妥木单抗和奥妥珠单抗相较于利妥昔单抗治疗儿童RNS是否更具优势,仍存在一定争议。抗CD20单抗最常见的不良反应是输液反应,长期不良事件主要是持续免疫抑制和感染风险增加。利妥昔单抗在儿童RNS的治疗中具有显著的经济性优势,今后需开展基于中国医疗环境的药物经济学研究以评价奥法妥木单抗和奥妥珠单抗在儿童RNS中的经济性。由于目前奥法妥木单抗与奥妥珠单抗在该领域的使用仍属于超说明书用药,临床须在严格评估患者获益和风险后使用。

关键词　难治性肾病综合征;儿童;抗CD20单抗;利妥昔单抗;奥法妥木单抗;奥妥珠单抗

Progress in clinical application of anti-CD20 monoclonal antibody in refractory nephrotic syndrome in children

XIANG Jinbo[1], SHEN Guanguo[2], LI Zheng[1], HU Xiaoyan[1], CAO Tingting[1], XU Ziran[1], DING Ting[1], LI Jingbo[1] (1. Dept. of Pediatrics, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China; 2. Dept. of Pediatrics, Yiling Hospital of Yichang City, Hubei Yichang 443001, China)

ABSTRACT　Anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of refractory nephrotic syndrome (RNS) in children. The first-generation rituximab is the most widely used in clinical practice; it shows definite efficacy in children with RNS, is recommended by guidelines, particularly for achieving a high remission rate in minimal change nephrosis, and can significantly reduce the cumulative use of glucocorticoids and immunosuppressants. The second-generation ofatumumab has potential as an alternative treatment for patients who are intolerant or resistant to rituximab, while the third-generation obinutuzumab has shown efficacy in complex cases such as rituximab resistance or post-transplant recurrence. However, there is still controversy regarding the optimization of rituximab treatment dosage and whether ofatumumab and obinutuzumab offer greater advantages than rituximab for the treatment of RNS in children. The most common adverse reaction induced by anti-CD20 monoclonal antibodies is infusion reactions, and long-term adverse events mainly include increased risks of sustained immunosuppression and infections. Rituximab has significant economic advantages for the treatment of RNS, but additional pharmacoeconomic research based on China's healthcare environment is needed to evaluate the cost-effectiveness of ofatumumab and obinutuzumab in this population. Given that the current use of ofatumumab and obinutuzumab in this field is considered off-label use, clinical application should only proceed after a rigorous evaluation of the patient's benefits and risks.

KEYWORDS　refractory nephrotic syndrome; children; anti-CD20 monoclonal antibody; rituximab; ofatumumab; obinutuzumab

激素依赖、抵抗及频繁复发是儿童难治性肾病综合征(refractory nephrotic syndrome,RNS)的典型临床特征[1]。RNS的发病率占儿童肾病综合征的50%以上,主要的病理类型是微小病变型肾病(minimal change nephrosis,MCD)和局灶节段性肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis,FSGS)[2]。据统计,MCD患儿中,有15%～25%会持续复发,部分病例可迁延至成年;FSGS患儿的预后更为不良,约60%可在5年内迅速进展为终末期肾病[3-4]。RNS的传统治疗方案是糖皮质激

Δ**基金项目**　湖北省自然科学基金(No.2022CFB328);肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放基金项目(No.2022KZL2-09,No.2023KZL09,No.2024ZLKF2-01);2025年三峡大学专业学位研究生案例库建设项目(No.ALK202509)

*　**第一作者**　副主任医师,副教授,硕士。研究方向:儿童肾病。E-mail:415326896@qq.com

#　**通信作者**　副主任医师。研究方向:儿科临床。E-mail:498890067@qq.com

素联合免疫抑制剂，但存在显著局限性：超过一半的RNS患儿对糖皮质激素依赖或抵抗，长期使用糖皮质激素还会引起代谢紊乱、生长发育迟缓等不良反应[2,4]。免疫抑制剂同样面临疗效与安全性的双重问题：环磷酰胺虽可降低2年复发率，但对激素抵抗型RNS患儿的缓解率仅为38.5%，对激素依赖型RNS患儿的耐药率超过80%，且大剂量使用环磷酰胺还会引发骨髓抑制和性腺损伤[4]；他克莫司虽然能快速降低尿蛋白水平，但停药后易复发，且他克莫司的治疗窗狭窄，临床用药难度较大[4—6]；霉酚酸酯不仅缓解效果有限，停药后的复发率也超过50%，其长期有效性和安全性也有待验证[4,6]。

近年来，随着B细胞在肾小球免疫损伤中的作用逐渐被揭示，其表面特异性抗原靶点CD20成为研究热点，为RNS的免疫靶向治疗提供了新的方向。生物制剂抗CD20单抗的临床应用显著提升了儿童RNS的缓解率，并减少了传统治疗方案的不良反应[4,7]。目前，利妥昔单抗作为国内首个获批的抗CD20单抗，已被改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）指南推荐用于激素依赖、激素耐药型儿童RNS的二线治疗[3]。然而，抗CD20单抗在儿童RNS治疗中的应用仍面临许多问题：由于缺乏大规模、多中心的长期临床研究数据，其有效性和安全性仍未被充分验证；同时，高额的治疗费用也限制了其在临床的广泛应用。如何在保证治疗效果的同时兼顾安全性和经济性，是抗CD20单抗在治疗儿童RNS中面临的现实问题。为此，本文围绕抗CD20单抗在儿童RNS中的作用机制、临床疗效、安全性以及经济性等问题进行了全面综述，以期为儿童RNS的临床治疗提供参考。

1 CD20在儿童RNS免疫机制中的作用

现有的研究表明，B细胞的异常活化介导了免疫紊乱和足细胞损伤的病理级联反应。CD20是B细胞表面特异性标志分子，活化的$CD20^+$ B细胞可通过体液免疫、细胞免疫和固有免疫等多途径作用，导致肾小球滤过屏障受损和足细胞损伤。在体液免疫层面，活化的$CD20^+$B细胞可通过分泌促炎细胞因子并产生致病性自身抗体协同介导肾小球的免疫炎性损伤[8]。临床研究发现，在激素依赖型和耐药型RNS患儿出现蛋白尿期间，外周血中$CD20^+$B细胞数量显著增加，其分泌的白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）、IL-6可通过核因子κB、丝裂原活化蛋白激酶等信号通路诱导足细胞裂隙素和足细胞素降解，导致肾小球滤过屏障电荷选择性丧失[9]。在膜性肾病（membranous nephropathy，MN）亚型中，$CD20^+$B细胞分化的浆细胞前体细胞可产生抗磷脂酶A2受体（phospholipase A2 receptor，PLA2R）抗体，该抗体与足细胞表面的PLA2R结合后，会通过补体经典途径激活补体系统，形成膜攻击复合物直接穿透足细胞膜，进而导致足细胞不可逆损伤[10]。在细胞免疫调控中，$CD20^+$B细胞作为抗原呈递细胞，通过主要组织相容性复合体Ⅱ类分子，将源自足细胞的抗原呈递给$CD4^+$T细胞，促进辅助性T细胞17（helper T cell 17，Th17）的细胞比例升高至正常水平的1.8倍。Th17细胞分泌的IL-17能够激活足细胞内c-maf诱导的蛋白信号通路，导致与肌动蛋白解聚相关的丝切蛋白磷酸化水平升高[11]。同时，$CD20^+$B细胞通过分泌IL-6抑制调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）的功能，使抗炎细胞因子IL-10、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）的分泌显著减少。随着Treg对Th17细胞负调控作用的减弱，Th17细胞过度活化，最终打破促炎与抗炎反应的动态平衡，加剧了足细胞的持续炎性损伤[12]。此外，活化的$CD20^+$B细胞可诱导补体旁路途径激活，其激活产物C3a和C5a与足细胞表面特异性受体结合后，会引发细胞内钙流紊乱，并激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3，NLRP3）炎症小体。这一过程不仅诱导了局部炎症反应，还通过释放趋化因子吸引单核巨噬细胞浸润肾小球，进而加速肾间质纤维化[13]。最新研究发现，$CD20^+$B细胞异常分泌的循环渗透性因子（分子量80～120 kDa），可通过改变肾小球滤过屏障的分子孔径（使滤过屏障孔径从正常的4～6 nm扩大至8～10 nm），直接引发蛋白尿，但是其具体作用靶点和机制仍在探索中[14]。值得关注的是，在炎症微环境中，受损的足细胞能够借助Toll样受体3（Toll-like receptor-3，TLR3）和TLR4以及主要组织相容性复合体Ⅱ（major histocompatibility complex Ⅱ，MHC Ⅱ）等来激活固有免疫和适应性免疫。而$CD20^+$B细胞作为抗原呈递过程中的关键要素，会进一步加剧“足细胞损伤-T细胞活化-二次攻击”的正反馈循环，使得足细胞免疫损伤的持续性显著增强[11]。

综上，$CD20^+$B细胞可通过体液免疫损伤足细胞结构、调控细胞免疫失衡、激活固有免疫应答来参与RNS的整个病理生理过程（图1）。这一过程中，CD20分子的特异性表达不仅反映了B细胞在RNS中的异常活化状态，更为疾病的治疗提供了关键靶点。

2 抗CD20单抗治疗儿童RNS的作用机制

基于上述病理生理过程，抗CD20单抗应运而生。其治疗RNS的作用机制是通过靶向B细胞表面的CD20分子，耗竭异常活化的B细胞，进而阻断其分泌IL-4、IL-6、肿瘤坏死因子α等促炎细胞因子，减少致病性自身抗体生成，并抑制B细胞向T细胞呈递足细胞抗原，最终切断“足细胞损伤-免疫激活”的正反馈致病循环。根据结

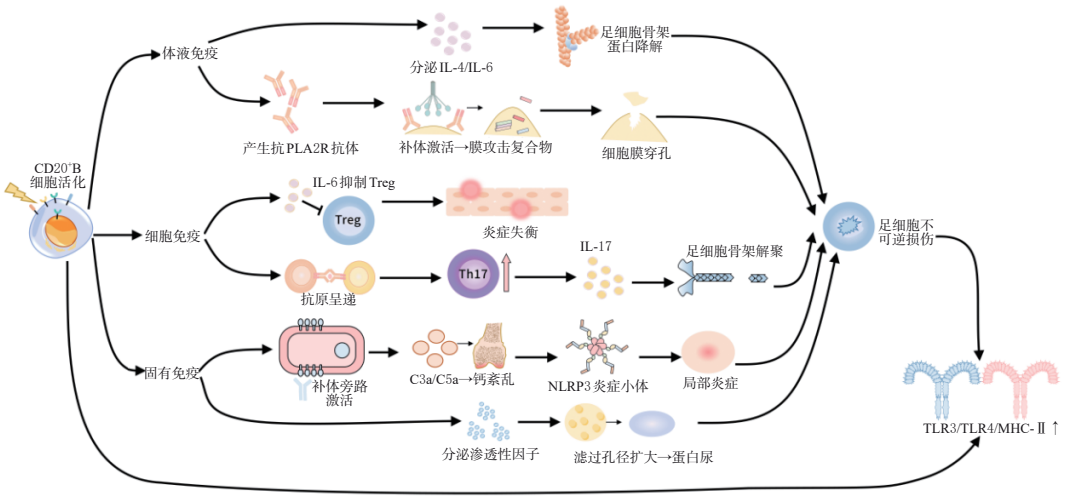

图1　CD20⁺ B细胞参与RNS的病理生理过程示意图

构优化和作用特性的不同，目前已经上市的抗CD20单抗可分为三代。第一代利妥昔单抗属于人鼠嵌合型抗体，是临床应用最早且循证证据最为充分的抗CD20单抗。第二代奥法妥木单抗为全人源化抗体，相比第一代，其通过去除鼠源成分显著降低了免疫原性反应；其对CD20近膜表位的高亲和力，能更特异性地清除记忆B细胞，有效降低蛋白尿的复发率，在激素依赖、耐药或对利妥昔单抗不耐受的患者中表现出良好的治疗耐受性[15]。第三代奥妥珠单抗则通过对Fc段进行糖基化修饰显著增强了与自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫效应细胞的结合能力，以更强的抗体依赖细胞毒作用和吞噬作用实现对B细胞的高效耗竭；同时，奥妥珠单抗可以直接稳定足细胞表面的β_1整合素，修复肾小球滤过屏障，延缓足突融合及肾间质的纤维化进程，尤其对肾移植后复发的FSGS患儿具有独特的足细胞保护作用[3—4,14,16]。三代抗CD20单抗在自身免疫性疾病治疗中均有广泛应用，其中利妥昔单抗在儿童RNS的治疗中积累了较为充分的临床证据，被国内外相关指南推荐为儿童RNS的二线治疗药物[17]。总体来说，相较于一代抗CD20单抗，二、三代抗CD20单抗通过结构优化，在靶向精准度、免疫抑制强度及足细胞保护方面实现了迭代升级，为RNS的精准治疗提供了更安全有效的方案。

3　抗CD20单抗治疗儿童RNS的临床应用

3.1　抗CD20单抗治疗儿童RNS的有效性

3.1.1　利妥昔单抗

利妥昔单抗是KDIGO指南推荐用于治疗儿童RNS的第一代抗CD20单抗[3]。多项系统评价和临床研究证实了其在儿童RNS治疗中的有效性。任相阁等[7]纳入了26项真实世界研究（包含996例激素依赖型/频繁复发型RNS患儿和205例耐药型RNS患儿）的Meta分析结果显示，利妥昔单抗治疗RNS的完全缓解（complete response，CR）率为46%，部分缓解（partial response，PR）率为22%，35%的患儿可实现激素及免疫抑制剂的停用。亚组分析结果表明，激素依赖型/频繁复发型RNS患儿治疗12个月后的CR率、PR率及停药率分别为49%、25%和41%，而耐药型RNS患儿分别为42%、22%和21%。基于病理类型的分析结果显示，利妥昔单抗对MCD的CR率（56%）显著高于FSGS（38%）。激素依赖型/频繁复发型RNS患儿接受利妥昔单抗治疗后，1年复发率为39%，≥2年复发率则上升至58%，FSGS患者的复发问题更为突出。Wang等[18]开展的前瞻性随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）对比了利妥昔单抗、他克莫司及环磷酰胺（每组17例）治疗激素依赖型/频繁复发型RNS患儿的疗效，结果显示，利妥昔单抗组患儿1年无复发生存率为82.4%，显著高于他克莫司组（64.7%，$P=0.043$）和环磷酰胺组（11.8%，$P<0.001$）；首次复发中位时间为8.3个月，长于他克莫司组（4.6个月，$P<0.001$）和环磷酰胺组（3.3个月，$P<0.001$）；1年平均复发次数（0.5次）及泼尼松累积用量（53.2 mg/kg）均显著低于他克莫司组（1.1次、101.7 mg/kg，$P<0.001$）和环磷酰胺组（1.2次、119.2 mg/kg，$P<0.05$）。治疗1年后，利妥昔单抗组患儿健康相关生活质量评分在心理社会功能、社交与学校功能等维度均显著优于其他两组（$P<0.05$）。该研究提示，利妥昔单抗在控制激素依赖型/频繁复发型RNS复发、减少激素暴露量及提高生活质量方面较他克莫司和环磷酰胺更具优势，但因样本量限制，该研究未涉及耐药型RNS的患儿。针对耐药型RNS，余思澄等[19]对13例对他克莫司耐药的RNS患儿应用利妥昔单抗治疗的结果显示，治疗3个月和6个月后，患儿尿蛋白/肌酐比值较治疗前显著降低（$P<0.05$），血清白蛋白水平显著升高（$P<0.05$），而肾小球滤过率差异无统计学意义（$P>0.05$）。这提示利妥昔单抗对他克莫司耐药的RNS患儿短期疗效确切，但长期缓解效果有待进一

步研究。

另外，在利妥昔单抗的使用剂量方面，由于利妥昔单抗用于淋巴瘤治疗的标准剂量（375 mg/m^2×4次）可能增加感染风险，故有学者认为应基于B细胞动态监测给予RNS患儿低剂量治疗方案（首剂量375 mg/m^2，随后每6个月给予200 mg，重复2～3次）[20]。日本和中国的研究均显示，该低剂量治疗方案与标准剂量治疗方案的临床疗效和安全性相当，可显著减少激素依赖型/频繁复发型RNS的复发次数，降低糖皮质激素使用量，且不良反应轻微[3,21]。不过，欧美指南目前仍推荐沿用淋巴瘤治疗的标准剂量。上述分歧需通过更大样本的长期研究予以验证。

综合现有证据，利妥昔单抗在儿童RNS治疗中应用广泛，对激素依赖型/频繁复发型RNS疗效确切，对耐药型RNS具有一定短期疗效。在利妥昔单抗的治疗中，FSGS患儿的CR率显著低于其他病理类型；且各病理类型患儿的远期复发风险均随时间延长而增加，其中FSGS患儿更易复发。

3.1.2　奥法妥木单抗

奥法妥木单抗是第二代全人源化抗CD20单抗。2021年12月，国家药品监督管理局通过优先审评审批程序批准其进口注册申请，用于治疗成人复发型多发性硬化症，为罕见病用药。研究表明，相较于利妥昔单抗，其显著降低了免疫原性，这一特性使其在治疗利妥昔单抗不耐受或耐药的RNS患儿中也具有潜在优势[22]。Vivarelli等[23]于2017年首次报道了2例对利妥昔单抗过敏的激素依赖型RNS患儿，经奥法妥木单抗治疗后获得CR，且在超过1年的随访中未复发，这提示奥法妥木单抗可作为对利妥昔单抗过敏患儿的替代治疗选择。Podestà等[15]对17例MN患儿（7例对利妥昔单抗不耐受、10例对利妥昔单抗耐药）开展的研究结果显示，采用奥法妥木单抗（50～300 mg单次静脉输注）治疗后，中位随访5.0个月[四分位间距为3.0～9.8个月]，7例不耐受患儿及3例耐药患儿实现CR（蛋白尿＜0.3 g/d）或PR（蛋白尿＜3.5 g/d且较基线下降≥50%），所有患儿循环B细胞在1周内完全耗竭，分别有3例不耐受患儿和4例耐药患儿血清抗PLA2R抗体浓度显著降低。治疗后，所有患儿24 h尿蛋白及尿免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）水平显著降低，血清白蛋白及IgG水平显著升高，且上述疗效在利妥昔单抗不耐受患儿中更为显著；随访24个月时，所有患儿肾小球滤过率较基线平均提升13.4%（P=0.036），提示奥法妥木单抗可作为对利妥昔单抗不耐受或耐药MN患儿的有效替代方案。近期的相关研究进一步拓展了奥法妥木单抗的临床应用：Bernard等[24]报道，6例肾移植后多药耐药的激素依赖型RNS患者接受奥法妥木单抗治疗后，其中3例获得PR；Reynolds等[25]的研究显示，7例肾移植后复发的FSGS患者经利妥昔单抗联合血浆置换治疗无效后改用奥法妥木单抗，4例在12个月内实现CR、2例实现PR、1例无应答，表明奥法妥木单抗在移植后多药耐药RNS的治疗中具有临床价值。

尽管多数研究支持奥法妥木单抗对多药耐药RNS的治疗优势，但Ravani等[26]开展的RCT结果显示，给予140例对钙调神经磷酸酶抑制剂耐药的RNS患儿使用单剂量奥法妥木单抗（1.50 mg/1.73 m^2）与利妥昔单抗（375 mg/m^2）静脉注射后逐步停用糖皮质激素，12个月时奥法妥木单抗组患儿的复发率为53%、利妥昔单抗组为51%[OR＝1.06，95%CI（0.55，2.06），P＞0.05]；24个月时两组患儿的复发率分别为76%、66%[OR＝1.6，95%CI（0.8，3.3），P＞0.05]，且两组患儿的B细胞亚群重建情况及不良事件发生率也相似。该研究提示，单剂量奥法妥木单抗在维持患儿缓解方面并不优于单剂量利妥昔单抗。

综上，奥法妥木单抗可作为利妥昔单抗不耐受或耐药RNS患儿的替代选择，但其疗效可能受剂量和人群差异影响，需进一步研究优化治疗方案。

3.1.3　奥妥珠单抗

奥妥珠单抗是一种新型人源化抗CD20单抗，于2021年获国家药品监督管理局批准上市，目前在我国获批的适应证为与化疗联合用于初治的Ⅱ期伴有巨大肿块、Ⅲ期或Ⅳ期滤泡性淋巴瘤成人患者。与利妥昔单抗相比，奥妥珠单抗凭借其更强的B细胞清除能力及更持久的作用效果，从理论上被认为可能在免疫介导的肾脏疾病治疗中发挥更优的作用。最近公布的REGENCY Ⅲ研究结果证实，奥妥珠单抗对活动性狼疮性肾炎的疗效显著[27]。尽管目前在儿童RNS领域，奥妥珠单抗的临床证据有限，且相关研究存在样本量较小的局限性，但其潜在临床价值已初步显露：Chen等[4]开展的临床研究纳入了7例对利妥昔单抗耐药的MN患儿及5例MCD患儿，应用奥妥珠单抗治疗后，7例MN患儿中6例（86%）获得PR或CR，首次缓解中位时间为8个月；基线血清抗PLA2R抗体阳性患儿均产生了免疫应答，且随访期内无复发；5例MCD患儿均在治疗后1个月内实现CR，且未出现严重治疗相关不良事件。该研究表明，奥妥珠单抗对利妥昔单抗耐药的MN和MCD患儿具有较高的缓解率，尤其在MCD患儿中的效果显著，提示其对耐药性RNS具有潜在治疗优势。Drozynska-Duklas等[16]报告了1例对环磷酰胺、钙调神经磷酸酶抑制剂及霉酚酸酯均耐药，且因严重过敏反应无法完成利妥昔单抗治疗的FSGS患儿，经优化脱敏方案并联合孟鲁司特后，应用奥妥珠单抗治疗（每周1次，连续2次），患儿最终获得6个月的CR，并实现10年来激素及免疫抑制剂的首次

停用。该研究为难治性、多药耐药且治疗选择有限的危重病例提供了新的治疗策略。Favi等[28]报道的1例经历多次肾移植失败及复发的18岁FSGS患者，在接受奥妥珠单抗治疗后，有效控制了移植排斥反应，且在长达3年的随访期内未出现FSGS复发。此案例进一步证实，奥妥珠单抗在治疗多次肾移植后复发及严重排斥反应的极端复杂病例中具有独特优势。

虽然奥妥珠单抗在狼疮性肾炎治疗中具有显著疗效，并且在利妥昔单抗耐药、复杂病理类型或移植后复发病例中也具备应用潜力，但由于RNS与狼疮性肾炎的B细胞活化机制存在差异，奥妥珠单抗对足细胞的直接保护作用机制尚不完全明确[27]。此外，沿用狼疮性肾炎的高剂量治疗方案，可能增加儿童患者细胞因子释放综合征的发生风险，因此亟须探索中低剂量治疗方案[29]。总体来讲，奥妥珠单抗在RNS治疗中的应用证据等级较低，仍需更多机制研究和对照试验验证其适用性与临床价值。

3.2 抗CD20单抗治疗儿童RNS的安全性

3.2.1 常见不良反应

输液反应是抗CD20单抗临床应用中最早出现的不良反应。一项利妥昔单抗治疗儿童RNS的多中心临床研究显示，其输液反应发生率为15.4%，主要症状包括发热、寒战、腹痛、皮疹、恶心、呕吐等，这可能与利妥昔单抗引发的补体激活和细胞因子级联反应相关[30]。奥法妥木单抗的输液反应发生率较高（41%～66%），部分RNS患者可能因严重不良反应中断治疗，这可能与该药能快速结合B细胞引发强烈免疫应答有关[24]。奥妥珠单抗在淋巴瘤治疗中的输液反应发生率为13.5%～67.1%[31]，在狼疮性肾炎治疗中为16%，且无严重不良事件发生病例，这可能与其低免疫原性和患者使用糖皮质激素的累积效应共同降低了输液反应的严重程度有关[25,27]。但目前奥妥珠单抗在儿童RNS治疗中的应用较少，其输液反应发生率尚无准确数据。

感染是抗CD20单抗治疗的另一常见不良反应，其与药物介导的B细胞耗竭导致的体液免疫功能受损直接相关[29]。一项回顾性研究纳入了468例使用了利妥昔单抗治疗的儿童及成人患者，结果显示，47.9%（224例）的患者出现了反复感染，17.9%（84例）的患者发生了严重感染，累及呼吸、消化、泌尿系统等多部位[30]。在常规剂量下，奥法妥木单抗治疗儿童RNS与利妥昔单抗的感染风险相当，但高剂量使用时呼吸系统感染风险会较利妥昔单抗常规剂量增加20%[26]。

3.2.2 长期安全性

免疫抑制是抗CD20单抗临床应用中主要的长期安全性问题。一项国际多中心研究显示，重复使用标准剂量利妥昔单抗虽能显著降低RNS复发率，但在24个月随访期内，低丙种球蛋白血症成为RNS患儿最突出的长期不良事件，发生率达50.9%，其中22.0%为严重病例；粒细胞缺乏症发生率则为3.7%[31]。值得注意的是，婴幼儿更易出现严重低丙种球蛋白血症，但该风险并不随治疗疗程的延长或累积剂量的增加而升高——朱颖等[20]的研究表明，采用低剂量利妥昔单抗重复治疗激素依赖型/耐药型RNS患儿未见有严重低丙种球蛋白血症发生。在多种免疫抑制剂的横向比较中，有研究指出，奥法妥木单抗和奥妥珠单抗对免疫系统的抑制作用与利妥昔单抗无显著性差异，但二者引发的白细胞和中性粒细胞减少持续时间显著长于利妥昔单抗（$P<0.01$），这一不良事件在相关研究中被多次报道[29,32]。此外，有报道证实，利妥昔单抗可能降低儿童疫苗接种的有效性[33]。值得关注的是，抗CD20单抗对儿童生长发育影响及性腺毒性的研究仍属空白。考虑到儿童处于生长发育的特殊阶段，长期使用抗CD20单抗可能带来潜在风险，未来亟须开展相关研究以评价其安全性。

3.3 抗CD20单抗治疗儿童RNS的经济性

马来西亚的一项研究[34]与中国的一项研究[20]通过计算直接医疗成本（包括药物、诊疗操作、住院及检测费用等），分析了利妥昔单抗治疗儿童RNS的经济性。马来西亚的研究纳入了23例（利妥昔单抗组12例，环孢素组11例）年龄在1～18岁对超过2种免疫抑制剂耐药的频繁复发型/激素依赖型RNS患儿，治疗12个月，利妥昔单抗组的平均治疗成本为15 821.36美元，低于环孢素组的17 450.63美元；利妥昔单抗方案每减少1次蛋白尿复发的成本为232.04美元，显著低于环孢素方案的315.09美元。这一优势可能源于利妥昔单抗方案（单剂375 mg/m^2）减少了蛋白尿复发次数（年复发次数从5.07次降至1.52次），并减少甚至避免了环孢素长期用药的药物浓度监测和剂量调整成本[34]。中国的研究则比较了利妥昔单抗低剂量方案（首次375 mg/m^2，后续每6个月200 mg/m^2，$n=15$）与推荐剂量（375 mg/m^2，$n=14$）治疗儿童RNS的经济性，治疗12个月后，两组患儿的疗效、安全性及B细胞耗竭效果相当（B细胞恢复时间为5.4～5.7个月），但低剂量组第2～4次住院费用（5 710元）较推荐剂量组（7 790元）降低26.7%（$P<0.05$）。低剂量方案成本节约的原因可能与该方案固定的给药间隔减少了动态监测B细胞恢复的频次，且低剂量方案的药品支出更少有关。该研究表明，低剂量方案可在与推荐剂量方案维持等效缓解的同时减少治疗成本[20]。但两项研究都存在一定局限性：马来西亚研究的对象为对超过2种免疫抑制剂耐药的RNS病例，未涉及利妥昔单抗多次输注的长期成本；中国研究未考虑国产生物类似药和原研药品采购价的差异。因此，两项研究的结论可能存在一定外推和成本分析偏差。

此外，目前尚缺乏有关奥法妥木单抗和奥妥珠单抗的相关经济性评价，且这2种药物的长期健康获益也未可知，有待未来相关高质量研究证实。

4 结语

大量研究数据表明，抗CD20单抗能够靶向结合B细胞表面的CD20分子，通过耗竭异常活化的B细胞，进而阻断炎症级联反应、调控免疫紊乱，最终实现足细胞保护和肾小球滤过屏障修复，显著改善儿童RNS的治疗结局。其中，利妥昔单抗作为目前指南推荐用于治疗儿童RNS的二线用药，对激素依赖型、耐药型及频繁复发型RNS患儿均展现出确切疗效，但其对FSGS患儿的CR率有限，且各病理类型远期复发风险随时间递增，其中以FSGS的复发问题尤为突出。奥法妥木单抗作为全人源化抗CD20单抗，在利妥昔单抗不耐受或耐药患者中展现出了替代治疗潜力；奥妥珠单抗则在利妥昔单抗耐药、移植后复发等复杂病例中初步显现出优势，但目前奥法妥木单抗与奥妥珠单抗在该领域的使用仍属于超说明书用药，临床须严格把控适应证、全面评估个体用药的获益和风险，并按照医疗机构超说明书用药管理规范操作，经患儿及监护人知情同意后再行使用，以规避潜在风险。

尽管抗CD20单抗的有效性已得到证实，其临床应用仍面临多重挑战：首先，现有研究多关注短期疗效，其长期安全性数据匮乏，尤其是应用抗CD20单抗导致的低丙种球蛋白血症、感染风险以及对儿童生长发育的潜在影响亟须深入研究；其次，不同病理类型（如MCD与FSGS）对抗CD20单抗的治疗反应差异显著，也需探索个体化治疗策略；再次，部分药物经济学评价分析虽表明利妥昔单抗具有经济性优势，但奥法妥木单抗与奥妥珠单抗应用于该疾病的经济性如何尚未可知；此外，剂量标准化争议（如低剂量利妥昔单抗在亚洲研究与欧美指南间的分歧）及B细胞重建动态监测等问题，也需通过多中心临床研究达成共识。

鉴于此，未来研究需开展大规模、长期随访的RCT，系统评估各种抗CD20单抗在不同亚型RNS中的疗效与安全性；探索联合治疗方案，例如与自噬激活剂或补体抑制剂联用，以突破单药治疗的局限；建立基于生物标志物的精准分型体系，从而为药物选择和疗程优化提供科学指导；同时聚焦儿童特异性问题，深入研究免疫抑制对儿童疫苗接种、性腺发育的潜在影响，并制定针对性管理方案。通过对上述问题的研究，抗CD20单抗有望在疗效、安全性与经济性之间达成更优的平衡，从而为RNS患儿带来更优质、可持续的治疗方案。

参考文献

[1] ZHANG N, JIANG L, LI S N, et al. Clinical analysis of sirolimus therapy in children with refractory nephrotic syndrome[J]. Ren Fail, 2024, 46(2): 2404486.

[2] TRAUTMANN A, BOYER O, HODSON E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(3): 877-919.

[3] 张沛，高春林，姚俊，等. 2022年国际儿科肾脏病学会儿童激素敏感型肾病综合征的诊断和管理临床实践指南解读及与2016年国内指南比较[J]. 中华肾脏病杂志，2023，39(11)：872-878.

[4] CHEN Z W, XU D C, WU S C, et al. The role of obinutuzumab in rituximab-refractory membranous nephropathy and minimal change disease[J]. Clin Kidney J, 2025, 18(3): sfaf039.

[5] 莫小兰，黄凌斐，赵一鸣，等. 他克莫司治疗儿童肾小球疾病的个体化用药专家共识[J]. 中国实用儿科杂志，2025，40(1)：1-12.

[6] LIU F, WANG J J, YAN W L, et al. Efficacy and safety of tac or MMF for children with steroid-sensitive but frequent relapse or steroid-dependent nephrotic syndrome: a nationwide, multicentre randomized study[J]. J Am Soc Nephrol, 2024, 35(10S): 21-27.

[7] 任相阁，禹欣，张佳伟，等. 真实世界中利妥昔单抗治疗儿童难治性肾病综合征的有效性与安全性的Meta分析[J]. 中国药房，2024，35(21)：2668-2675.

[8] WANG H J, LAN L, WANG J H, et al. Alterations of B-cell subsets in peripheral blood from adult patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. Immunol Lett, 2024, 266: 106838.

[9] KOVALIK M E, DACANAY M A, CROWLEY S D, et al. Swollen feet: considering the paradoxical roles of interleukins in nephrotic syndrome[J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 738.

[10] ZHU R, TANG H, HOWARD L, et al. The predictive and prognostic value of peripheral blood antigen-specific memory B cells in phospholipase A2 receptor-associated membranous nephropathy[J]. medRxiv, 2023: 2023.08.14.23292885.

[11] EROĞLU F K. Characterization of functional and molecular properties of circulating extracellular vesicles of childhood idiopathic nephrotic syndrome patients[D]. Ankara: Bilkent University, 2021.

[12] ROCA N, MADRID A, LOPEZ M, et al. Multidimensional inflammatory and immunological endotypes of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and their association with treatment outcomes[J]. Clin Kidney J, 2020, 14(7): 1826-1834.

[13] DUINEVELD C, STEENBERGEN E J, BOMBACK A S, et al. Treatment-resistant nephrotic syndrome in dense deposit disease: complement-mediated glomerular capillary

wall injury? [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(9): 1791-1795.

[14] 叶青,毛建华.儿童特发性肾病综合征的免疫发病机制:现状及未来[J].中华儿科杂志,2020,58(9):705-707.

[15] PODESTÀ M A, TRILLINI M, PORTALUPI V, et al. Ofatumumab in rituximab-resistant and rituximab-intolerant patients with primary membranous nephropathy: a case series[J]. Am J Kidney Dis, 2024, 83(3): 340-349.e1.

[16] DROZYNSKA-DUKLAS M, KRANZ A, ZAGOZDZON I, et al. Successful switch to obinutuzumab in a rituximab-intolerant child with difficult-to-treat idiopathic nephrotic syndrome[J]. J Clin Med, 2025, 14(1): 239.

[17] 利妥昔单抗在儿童激素敏感型肾病综合征中应用临床实践指南工作组.利妥昔单抗在儿童激素敏感型肾病综合征中应用临床实践指南[J].中国循证儿科杂志,2023,18(4):245-254.

[18] WANG L, ZHU J L, XIA M Y, et al. Comparison of rituximab, cyclophosphamide, and tacrolimus as first steroid-sparing agents for complicated relapsing/steroid-dependent nephrotic syndrome in children: an evaluation of the health-related quality of life[J]. Arch Med Sci, 2022, 18(1): 275-278.

[19] 余思澄,刘佳璐,刘娇娇,等.利妥昔单抗治疗儿童CNI抵抗型激素耐药型肾病综合征的短期疗效[J].中华儿科杂志,2025,63(2):185-189.

[20] 朱颖,吴琳,王云,等.低剂量利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征疗效及安全性的前瞻性随机对照研究[J].中国当代儿科杂志,2023,25(6):606-611.

[21] CHOI N, MIN J, KIM J H, et al. Efficacy and safety of long-term repeated use of rituximab in pediatric patients with nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2024, 39(3): 771-780.

[22] ANGELETTI A, BRUSCHI M, KAJANA X, et al. Biologics in steroid resistant nephrotic syndrome in childhood: review and new hypothesis-driven treatment[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1213203.

[23] VIVARELLI M, COLUCCI M, BONANNI A, et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(1): 181-184.

[24] BERNARD J, LALIEVE F, SARLAT J, et al. Ofatumumab treatment for nephrotic syndrome recurrence after pediatric renal transplantation[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(8): 1499-1506.

[25] REYNOLDS B C, LAMB A, JONES C A, et al. UK experience of ofatumumab in recurrence of focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplant[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(1): 199-207.

[26] RAVANI P, COLUCCI M, BRUSCHI M, et al. Human or chimeric monoclonal anti-CD20 antibodies for children with nephrotic syndrome: a superiority randomized trial [J]. J Am Soc Nephrol, 2021, 32(10): 2652-2663.

[27] FURIE R A, ROVIN B H, GARG J P, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2025, 392(15): 1471-1483.

[28] FAVI E, CRESSERI D, PEREGO M, et al. Sequential administration of anti-complement component C5 eculizumab and type-2 anti-CD20 obinutuzumab for the treatment of early antibody-mediated rejection after kidney transplantation: a proof of concept[J]. Clin Immunol, 2024, 264: 110240.

[29] BASU B, ANGELETTI A, ISLAM B, et al. New and old anti-CD20 monoclonal antibodies for nephrotic syndrome. Where we are? [J]. Front Immunol, 2022, 13: 805697.

[30] MCATEE C L, LUBEGA J, UNDERBRINK K, et al. Association of rituximab use with adverse events in children, adolescents, and young adults[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(2): e2036321.

[31] ZACHOLSKI E H, RUGH S, MARSHALL J, et al. Obinutuzumab infusion-related reactions: multicenter retrospective evaluation of incidence, severity, and risk factors[J]. J Adv Pract Oncol, 2024, 15(7): 437-443.

[32] CHAN E Y, YU E L M, ANGELETTI A, et al. Long-term efficacy and safety of repeated rituximab to maintain remission in idiopathic childhood nephrotic syndrome: an international study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6): 1193-1207.

[33] 王倩汇,刘飞,傅海东,等.生物制剂在原发性肾病综合征中的应用[J].临床儿科杂志,2022,40(10):787-794.

[34] TAN H L, YAP Y C, BAKAR K A, et al. Healthcost and clinical benefits of rituximab in steroid sensitive nephrotic syndrome: perspective from a middle-income country (MyRITUX) [EB/OL]. (2024-01-03) [2025-02-24]. https://www.researchsquare.com/article/rs-3811963/v1.

(收稿日期:2025-05-16 修回日期:2025-07-16)

(编辑:孙 冰)